

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-258341

(43)Date of publication of application : 22.09.2000

(51)Int.Cl.

G01N 21/27  
G01N 21/01  
G01N 21/11  
G01N 21/59  
G01N 35/10  
// G01N 33/49

(21)Application number : 11-059599

(71)Applicant : ALOKA CO LTD

(22)Date of filing : 08.03.1999

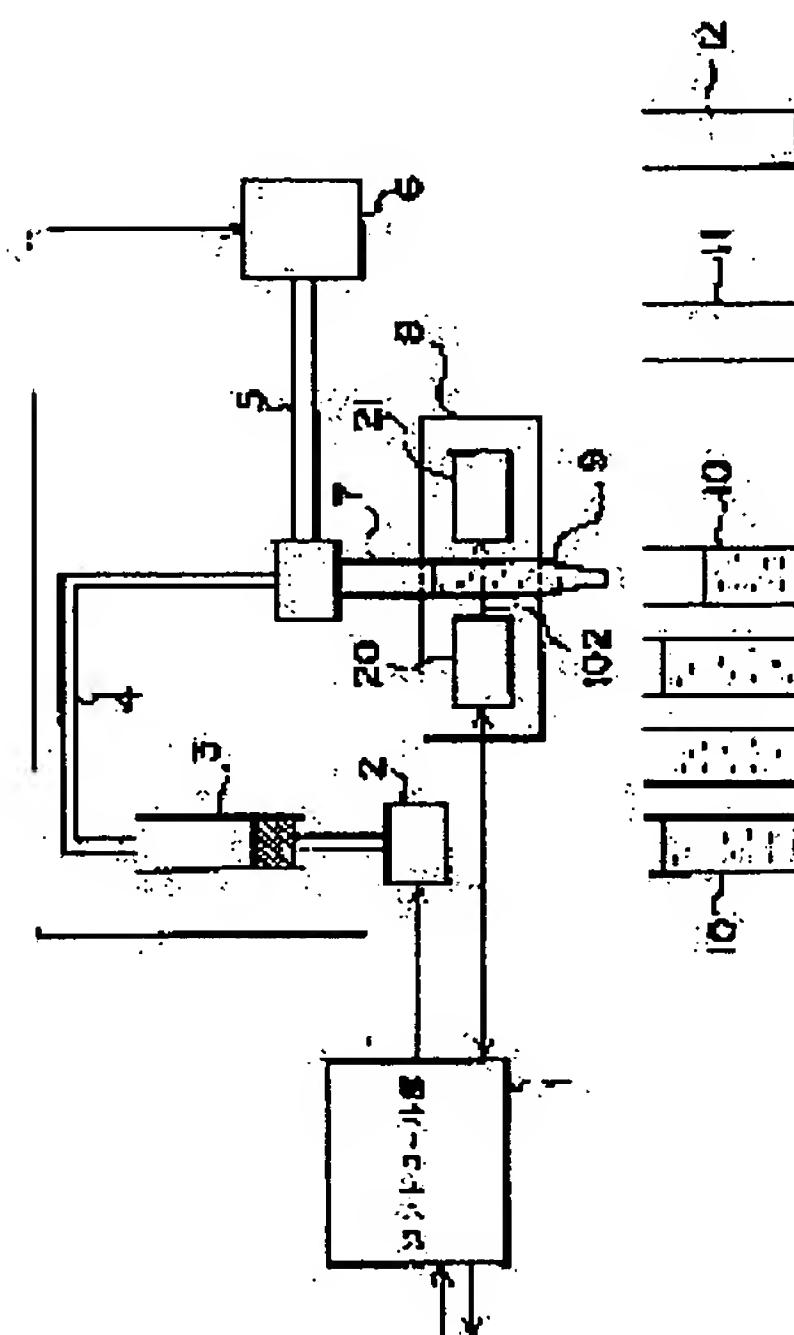
(72)Inventor : YOSHIMURA TOMOYUKI  
ONO TAKESHI

## (54) MEASURING APPARATUS FOR ABSORBANCE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a measuring apparatus by which the absorbance of a sample housed inside an optically transparent nozzle is found precisely.

SOLUTION: In an absorbance measuring unit 8, a nozzle 7 traverses a light beam 102 whose focus is situated in the axis of the nozzle. On the basis of a light receiving distribution at this time, data at a time when the light beam transmits the center axis of the nozzle 7 is acquired. The absorbance of a sample is found on the basis of the data. When a white light source is used as a light source, a diffraction grating, a photodiode array or the like is used on the light receiving side. When a monochromatic light source for every wavelength is used, a color separation mirror, a photodiode for every wavelength or the like is used on the light receiving side.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

31.10.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3524419

[Date of registration]

20.02.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料を内部に収容する光学的透明性をもったノズルと、

ノズル軸と直交する方向に沿って光ビームを形成し、かつ、ノズル軸の中心位置で光ビームを集束させる光計測ユニットと、

前記光ビーム及び前記ノズル軸と直交する方向に、前記ノズル及び前記光計測ユニットの一方を他方に対して相対的に移動走査させる走査機構と、

前記移動走査に伴って前記光計測ユニットにより取得される受光分布に基づいて、前記ノズル中心に相当する受光データを判別する中心判別手段と、

前記ノズル中心に相当する受光データに基づいて吸光度演算を行う演算手段と、

を含むことを特徴とする吸光度測定装置。

【請求項2】 請求項1記載の装置において、

前記中心判別手段は、

前記受光分布に基づいて、前記光ビームが前記ノズルの一方側端及び他方側端を通過した通過タイミングを特定する手段と、

前記通過タイミングと前記移動走査の運動情報とから、前記光ビームがノズル中心に位置した中心タイミングを特定する手段と、

前記中心タイミングで取得された受光データを特定する手段と、

を含むことを特徴とする吸光度測定装置。

【請求項3】 請求項2記載の装置において、

前記移動走査は一定速度で行われることを特徴とする吸光度測定装置。

【請求項4】 請求項1記載の装置において、

前記光計測ユニットは、受光される光を各波長ごとの成分に弁別する波長分離手段と、分離された波長ごとの受光センサと、を含むことを特徴とする吸光度測定装置。

【請求項5】 請求項1記載の装置において、

互いに並行に設けられ、複数の測定光ビームを形成する複数の光計測ユニットが設けられたことを特徴とする吸光度測定装置。

【請求項6】 請求項1記載の装置において、

前記ノズルは分注用のディスポーザブルチップであることを特徴とする吸光度測定装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は吸光度測定装置に関し、特に、分注用ノズルを利用して血清などの試料の生化学分析のために吸光度測定を行う装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 現在、血液検査等を行う臨床検査分野では、種々の装置において自動化が進み、迅速化、省力化、低コスト化、信頼性の向上が図られてきた。この臨床検査分野では、自動分注装置、自動分析装置、遠心分

離器、あるいはそれらを複合した臨床検査自動化システム等のさまざまな自動化機器が使用されている。しかしながら、臨床検査によって分析しようとする血液試料の中には、乳び、溶血、黄疸（高ビリルビン）等の共存妨害物質の混入した異常血清に代表される異常検体が存在する。異常検体の場合には、それら共存妨害物質の量によって測定値に影響を受ける分析法も少なくない。特に、エンドポイント法を採用している分析法ではその影響を受けやすい。この問題に対処する方法として、例えば特公昭61-18693号公報や特公昭61-18982号公報に開示されているように、自動分析装置内で分析結果を補正することによってその影響を除去して対処する方法が知られている。さらに分析装置内で対処する方法の種々の問題点、すなわちコストの増加、セルのコンタミネーション等の問題点を解決し、また補正のできない分析法にも対処するために、分析装置の前段階で対処する方法が特開平7-280814号公報や特開平10-19903号公報に開示されている。これらの方法では、遠心分離された血清を分注する前の採血管内で、あるいは分注機によってディスポーザブルチップ等の分注容器内に吸引した段階で、分光手段によって乳び、溶血、黄疸等の度合いの測定を行っている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記のように分析装置の前段階で血清等の光学特性を測定しようとすると、次のような問題点がある。すなわち、分析装置の前段階（検体の前処理段階）では、被測定物である血清等の検体は、採血管や分注用のディスポーザブルチップ等の断面が円形である円筒や円錐で代表される形状の容器に入っているのが一般的であり、そのような容器に入っている被検体の吸光度を前記容器の側面方向からの透過光量によって測定しようとすると、軸ずれや、容器と被検体の断面方向の直径及び屈折率で決まる光の屈折現象によって、正確な被検体の吸光度測定が困難であるという問題点があった。

【0004】 その問題点に関しては、その解決手段が特開平10-19776号公報に記載されているが、前記公報に記載されている手段では以下に示すような理由によって、上記問題点を解決して吸光度を精度良く測定する手段としては不十分である。すなわち、前記公報では、前記形状の容器内に入った被検体の吸光度を正確に計る手段として、前記形状の容器の直径より幅が広い光ビームを前記容器の対称軸に直角な方向から照射し、その透過光量の強度分布をCCDアレイ等の多素子型受光器で測定することによって取得し、その強度分布の対称性等から、強度分布の中心部分の受光光量を特定し、吸光度計算する方法が示されている。しかし、単純に前記容器の対称軸に直角な方向に対する透過光量分布の中心での値を測定する方法では、前記容器及び容器内の被検体によって光が屈折することによって大きな測定誤差を生じかねな



い。この問題点について、図を用いて詳細に説明する。

【0005】図7は、外径12mm内径10mmのプラスチック製試験管（屈折率1.5）に屈折率1.33の液体が入っている場合に、容器側方から平行光を照射した場合の光線追跡結果である。光が屈折することにより透過光量分布の中心部分の強度は容器からの距離によって変化することが判る。この変化の仕方は容器と被検体の断面方向の直径及び屈折率で決まる光の屈折現象によって影響を受けるために、容器形状と材質すなわち屈折率及び被検液の屈折率を定めて容器から受光器までの距離を正確に決

めないと、上述したような現象によって被検液の吸光度測定に大きな誤差が生じかねない。

【0006】同様に、図8は、外径3mm内径2mmの分注用プラスチック製ディスポーザブルチップ（屈折率1.5）に屈折率1.33の液体が入っている場合に、容器側方から平行光を照射した場合の光線追跡結果であるが、この場合にも同様なことが生じていることが判る。一般に、このようなプラスチック製ディスポーザブルチップの場合は、チップに曲がりが生じていることが多いため、チップから受光器までの距離を正確に一定にして透

過光強度分布を測定することが困難であり、前記公報に記載されている手段では正確にその容器内の被検液の吸光度を測定することは困難であるといわざるを得ない。

【0007】本発明は、上記従来課題に鑑みなされたものであり、その目的は、吸光度を正確に測定することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】（1）上記目的を達成するために、本発明は、試料を内部に收容する光学的透明性をもったノズルと、ノズル軸と直交する方向に沿って光ビームを形成し、かつ、ノズル軸の中心位置で光ビームを集束させる光計測ユニットと、前記光ビーム及び前記ノズル軸と直交する方向に、前記ノズル及び前記光計測ユニットの一方を他方に対して相対的に移動走査させる走査機構と、前記移動走査に伴って前記光計測ユニットにより取得される受光分布に基づいて、前記ノズル中心に相当する受光データを判別する中心判別手段と、前記ノズル中心に相当する受光データに基づいて吸光度演算を行う演算手段と、を含むことを特徴とする。

【0009】上記構成によれば、ノズルに対して光ビームを横切らせて、その時取得された受光分布に基づいてノズル中心の受光データが特定される。特に、ノズル軸の中心位置で光ビームが集束されるので、図7や図8に示した屈折の影響を低減出来る。よって、吸光度の高精度測定が可能となる。

【0010】（2）望ましくは、前記中心判別手段は、前記受光分布に基づいて、前記光ビームが前記ノズルの一方側端及び他方側端を通過した通過タイミングを特定する手段と、前記通過タイミングと前記移動走査の運動情報とから、前記光ビームがノズル中心に位置した中心

タイミングを特定する手段と、前記中心タイミングで取得された受光データを特定する手段と、を含むことを特徴とする。ここで、望ましくは、前記移動走査は一定速度で行われる。

【0011】（3）望ましくは、前記光計測ユニットは、受光される光を各波長ごとの成分に弁別する波長分離手段と、分離された波長ごとの受光センサと、を含む。また、望ましくは、互いに並行に設けられ、複数の測定光ビームを形成する複数の光計測ユニットが設けられる。更に、望ましくは、前記ノズルは分注用のディスポーザブルチップである。

【0012】複数の波長での測定が必要な場合、白色光を照射し、試料透過後に各波長ごとに成分を弁別すれば測定時間を短縮できる。また、ノズルの相対的な移動の方向に複数の計測ユニットを配置しておけば、1回の走査で複数波長について測定を行え、特に波長弁別などが不要という利点がある。

【0013】（4）上記のように、採血管や分注用のディスポーザブルチップ等の断面が円形である円筒や円錐で代表される形状の容器に入っている検体の吸光度を正確に測定する手段として、容器に対してその軸と直交する方向に光ビームを移動させながら透過光量を測定することによって、光が容器の中心軸を通過した瞬間の透過率データすなわち光が容器の断面の中心を通過した瞬間の透過率データを求めることが可能となり、容器内の試料の吸光度を正確に測定できる。

【0014】また、光ビームと容器を相対的に移動させながら取得した透過光量の時系列データから、光が容器の対称軸を通過した瞬間のデータを特定する手段として、透過光量の減衰によって知ることのできる容器と光が交差を開始した時刻、透過光量が元のレベルに復帰することによって知ることのできる容器と光の交差が終了した時刻、及び、光と容器を相対移動させる制御速度・加速度とから知ることのできる交差開始時刻から交差終了時刻までに起こった前記相対移動量の midpoint の時刻の透過率データとして特定することを可能とした。

【0015】簡単には光と容器を相対移動させる制御を等速移動として交差開始時刻から交差終了時刻の midpoint となる時刻を用いることによって特定することができる。さらに交差の開始、終了する時刻を知る手段としては、透過光量の時間に対する微分変化量を用いて、微分変化量が0から負の値に変化すること、また微分変化量が正の値から0に変化することを用いてそれぞれ知ることが可能である。

【0016】前記手段によって例えば検体検査分野において、試験管のような検体容器や自動分注機等で用いられる分注チップのような細径の円筒あるいは円錐形の容器内にある試料の吸光度を正確に測定することができ、血清の分注工程等の分析装置に送られる前段階で血清の乳び、溶血、黄疸等の異常を正確に判断することがで

き、迅速に再採血等の措置をとることができる。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明の好適な実施形態を図面に基づいて説明する。

【0018】図1は、本発明に係る吸光度測定方法を自動分注装置に応用した場合の一例を模式的に表したものである。図1中の符号2は、シリンジポンプの駆動系を示し、符号4はシリンジポンプ3の動きをノズル7に伝えるためのテフロンチューブ等の配管系を示す。符号7は、光学的に透明・半透明なディスポーザブルチップ等の分注容器（ノズル）であり、アーム5と駆動系6によって例えばX-Y-Z方向に自在に移動することができ、これらはコンピュータ等のコントロール部1によって制御されている。さらに、符号8は、ノズル7内の検体9を分析するための吸光度測定ユニットを示す。ノズル7は、その中心軸（ノズル軸）と直交する方向に移動走査される。その場合、アーム5と駆動系6が利用される。その移動走査に当たって、随時吸光スペクトルが測定される。図1の場合、移動走査する方向は、紙面に垂直な方向となる。吸光度測定ユニット8によって得られた経時的なデータ（受光した光量の1次元分布）は、コンピュータ等のコントロール部1によって解析され、そのデータ中において、吸光度測定ユニット8から照射される光ビームがノズル7の中心軸にちょうど一致した瞬間のデータが特定され、その瞬間のデータを用いてノズル7内に吸引されている検体9の吸光度が算出される。このようにして得られた検体9の正確な吸光度から、検体9が正常検体か、あるいは乳び、溶血、黄疸等の異常検体であるかが判断される。正常であれば、ノズル7をアーム5によって移動し、例えば、反応容器等の容器11に対して、シリンジポンプ3の作用によって規定量吐出される。その一方、異常であると判断された場合は、あらかじめ決められた処理に基づき、例えば、再検査用の検体を残しておくための容器12に吐出したり、あるいは、そのまま元の検体容器10に全量吐出し、次の動作に移るということが行われる。吸光度測定ユニット8によって得られたデータあるいはそのデータからコンピュータ等のコントロール部1によって解析・算出された乳び、溶血、黄疸等の濃度値、正常・異常の判定結果等は、必要に応じてコンピュータ等のコントロール部1から外部の例えば自動分析装置に伝送される。

【0019】上記の構成では、ノズルの移動経路上かつノズル中心軸が通過する位置に、光ビームの焦点が設定されているため、図7や図8に示した屈折の影響を極力排除できる。

【0020】上記の吸光度測定ユニット8の具体的構成例を、図2～図3に基づいて説明する。

【0021】図2は、ハロゲンランプ等の白色光源22を用い、透過光を回折格子25によって分光する場合、光源22を出た光がノズル7の中に収容された検体

9を通過するように、特に軸中心で集束するようにレンズ23が設けられ、透過してきた光がレンズ24によって回折格子25に導かれる。回折格子25で回折したそれぞれの波長の光成分は、フォトダイオードアレイ26のそれぞれのチャンネルで同時に受光することができ、必要な波長の分光透過率が同時に取得される。

【0022】図3は、2つの異なる発光波長を持つLED等の単色光源50、51を用いた場合で、単色光源50、51から照射された2つの波長の光は、色分解ミラー28によって光軸を合わされ、レンズ27によってノズル7の中に吸引された検体9にフォーカスされる。検体9を透過した光は、レンズ29によって集光され、色分解ミラー30によって再び2つの波長成分に分解され、それぞれが受光器であるフォトダイオード31、32に導かれる。このようにして2つの波長に対応する分光透過率を同時に測定することができ、2波長測光による検体9の吸光度が瞬時に測定できる。

【0023】図4には、例えば6つの吸光度測定ユニットからなる多連ユニット33が示されている。それらの吸光度測定ユニットは、ノズル7の移動走査方向に沿って並べて配置される。なお、図中には1つの吸光度測定ユニットが示されている。

【0024】単色光源としてLED34が設けられ、ここからの光がレンズ36によってノズル7の中に収容された検体9に集光される。検体9を透過した光はレンズ38によって集光され、干渉フィルタ40によって光としての単色度を向上させ、受光器であるフォトダイオード42によりその透過光量が測定されている。このような1波長の吸光度測定ユニットを必要な波長の数だけ並列に配して、各光ビームに対してノズル7を順次通過させることによって、一連の走査で必要な波長の吸光度を全て測定することができる。

【0025】各図に示すように、ノズル7としては、金属製のノズル基部に光学的に透明なディスポーザブルチップを装着したものとして構成することもできる。

【0026】図5には、本発明を分注容器（分注チップ）に適用し、分注チップの移送機構を利用して本発明による吸光度測定を可能とした場合を示しており、ノズル7の移動走査を行わせる機構が例示されている。ノズル7の上部であるノズルヘッド43は、アーム44に支持され、そのアーム44の基端はモータ46によって回転駆動される回転部材45に連結されている。モータ46が回転すると、アーム44の回転に伴ってノズル7が回転し、その結果、光ビームを横切ることになる。

【0027】図6には、ノズル移動走査時に取得される透過光量の時間的変化を表す波形の1例が示されている。これは、光ビームとノズルとの相対移動速度が等速度の場合であり、ビームとノズル容器の交差が開始した時刻t1と終了した時刻t3の間の時間の midpoint でビームが容器の中心を通過したタイミングt2が特定できる。

もちろん、厳密には実際の容器形状のわずかな対称性のずれによって多少の誤差が発生するが、移動平均等による信号処理や波形の対称性による中心位置の特定手段の採用等によって対処できる。さらに移動速度が等速度でない場合にも、交差を開始した時刻における初速度、交差を終了するまでの間の加速度等を移動走査機構の制御装置から知ることにより、光ビームがノズル容器の中心位置となる時刻を特定することができ、このような場合にも上記原理を十分適用可能である。

【0028】以上説明したように、上記の実施形態によれば、例えば検体検査分野において自動分注機等で用いられる分注チップのような細径の円筒あるいは円錐形の容（ノズル）器内にある試料の吸光度を正確に測定することができ、さらに自動分注機等に備えられているノズル移送機構を移動走査機構として利用できる。その場合、分注時におけるノズルの搬送に伴って、吸光度測定を行えばわざわざ測定のために処理工程を止める必要が無いため、処理時間を圧迫することなく、検体の正常・異常の判断、乳び、溶血、黄疸等の共存妨害物質濃度の測定等が迅速に行うことができ、検査の信頼性、迅速性が向上する。

【0029】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、吸光度を正確に測定することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に係る吸光度測定装置の全体構成を示す概念図である。

【図2】 吸光度測定ユニットの一例を示す図である。

【図3】 吸光度測定ユニットの他の例を示す図である。

【図4】 吸光度測定ユニットの他の例を示す図である。

【図5】 ノズルの移動走査機構の例を示す図である。

【図6】 ノズルの移動走査に伴って取得される経時的な受光分布を示す図である。

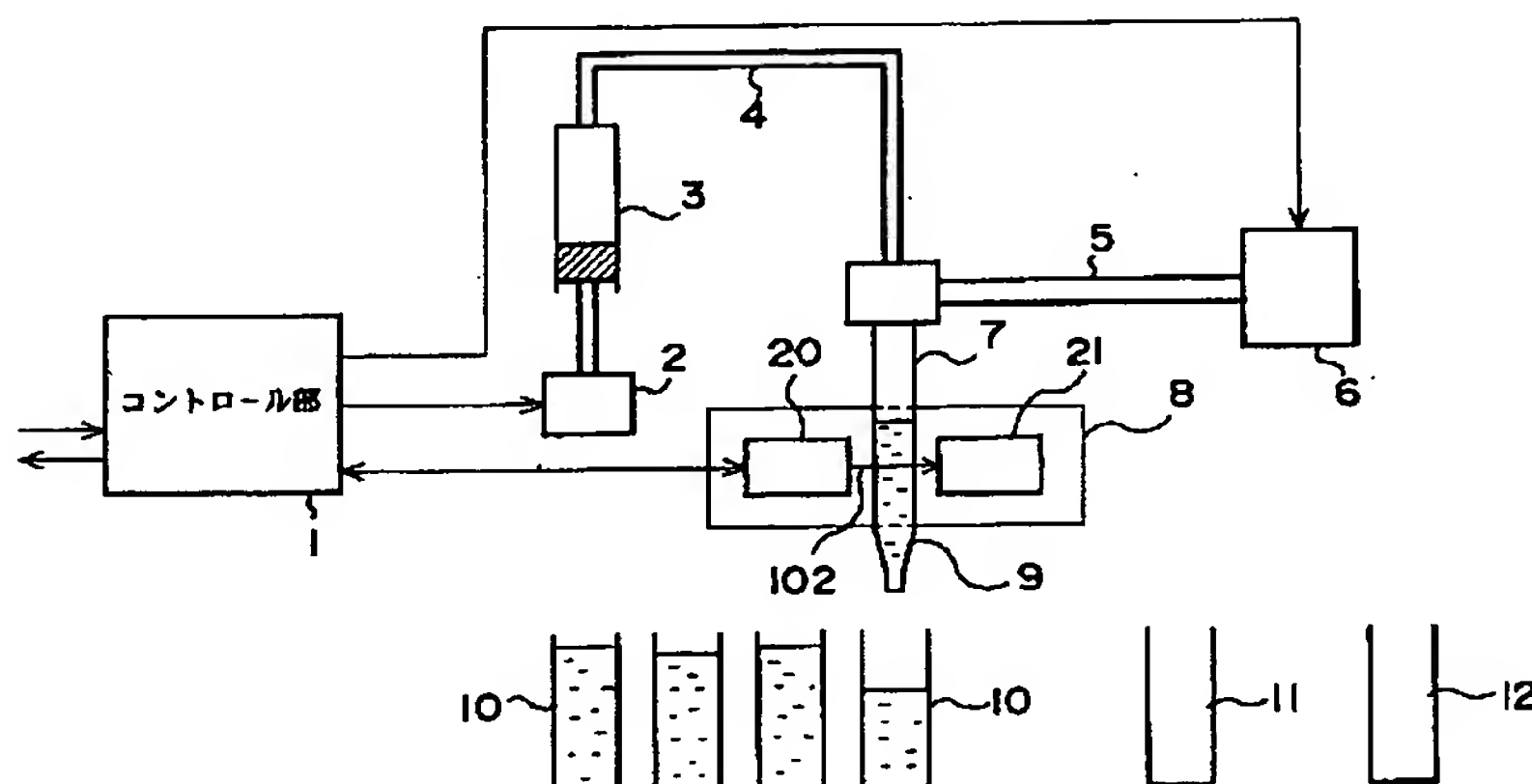
【図7】 ノズルの断面を示す図であって、そのノズルに光が透過する場合における屈折変化を表す図である。

【図8】 ノズルの断面を示す図であって、そのノズルに光が透過する場合における屈折変化を表す図である。

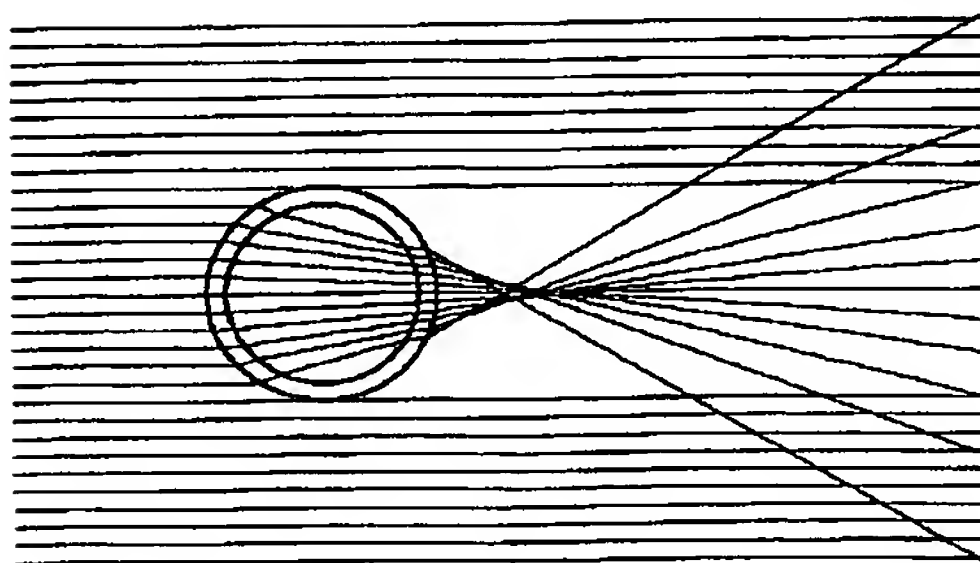
【符号の説明】

1 コントロール部、7 ノズル、8 吸光度測定ユニット、9 検体（試料）、20 発光器、21 受光器。

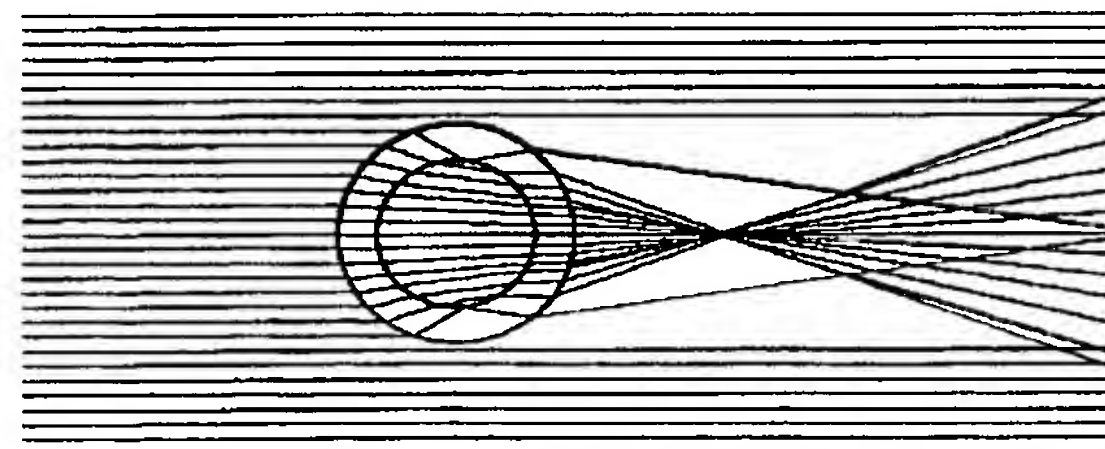
【図1】



【図7】

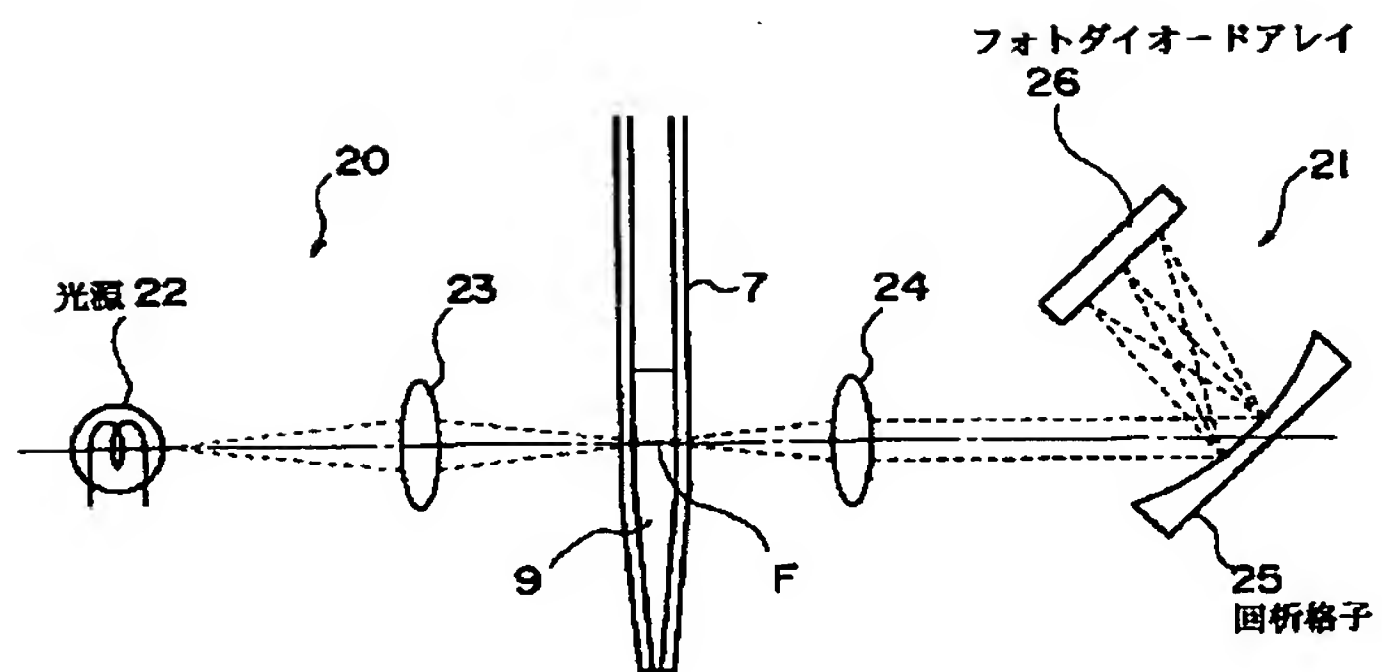


【図8】

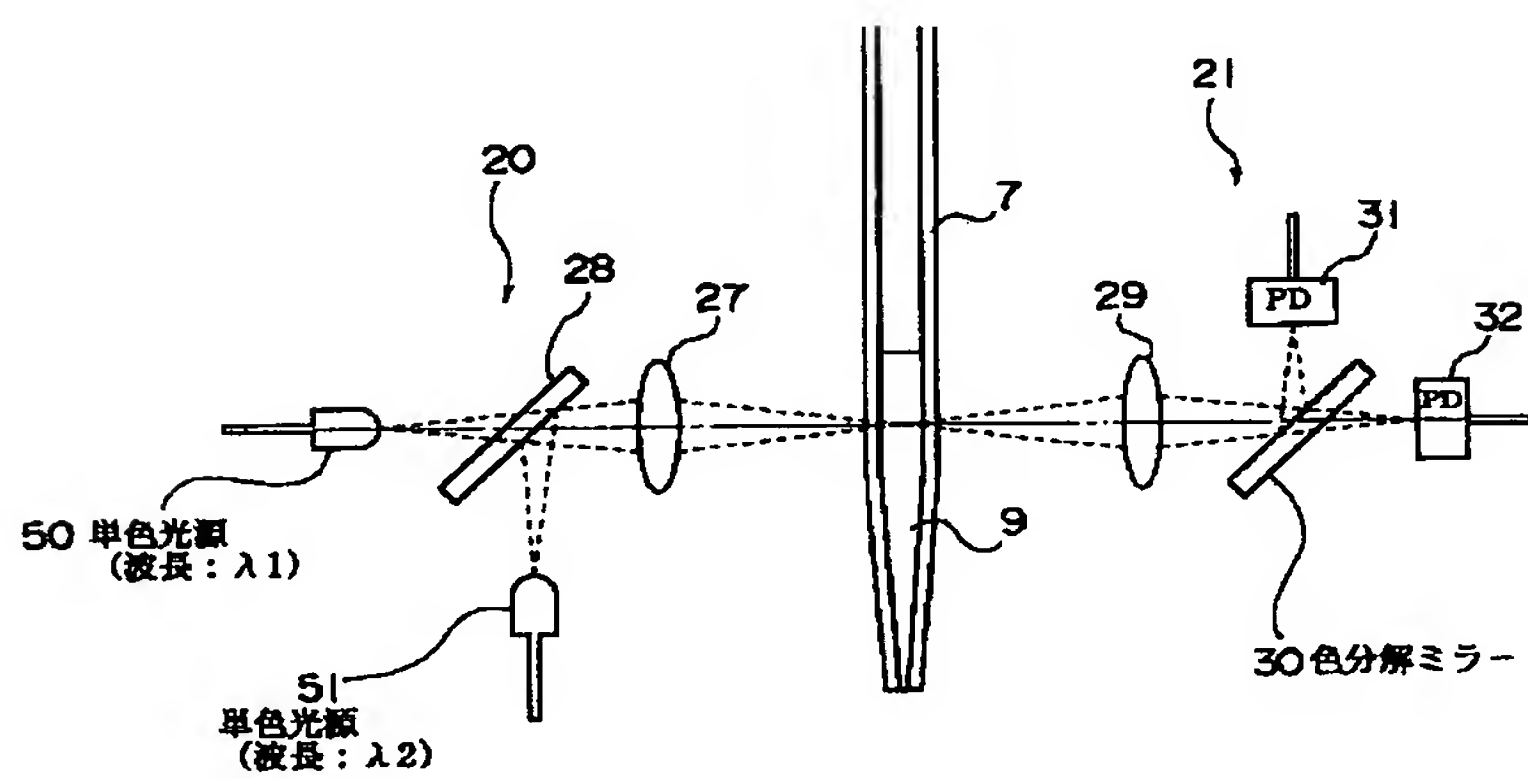




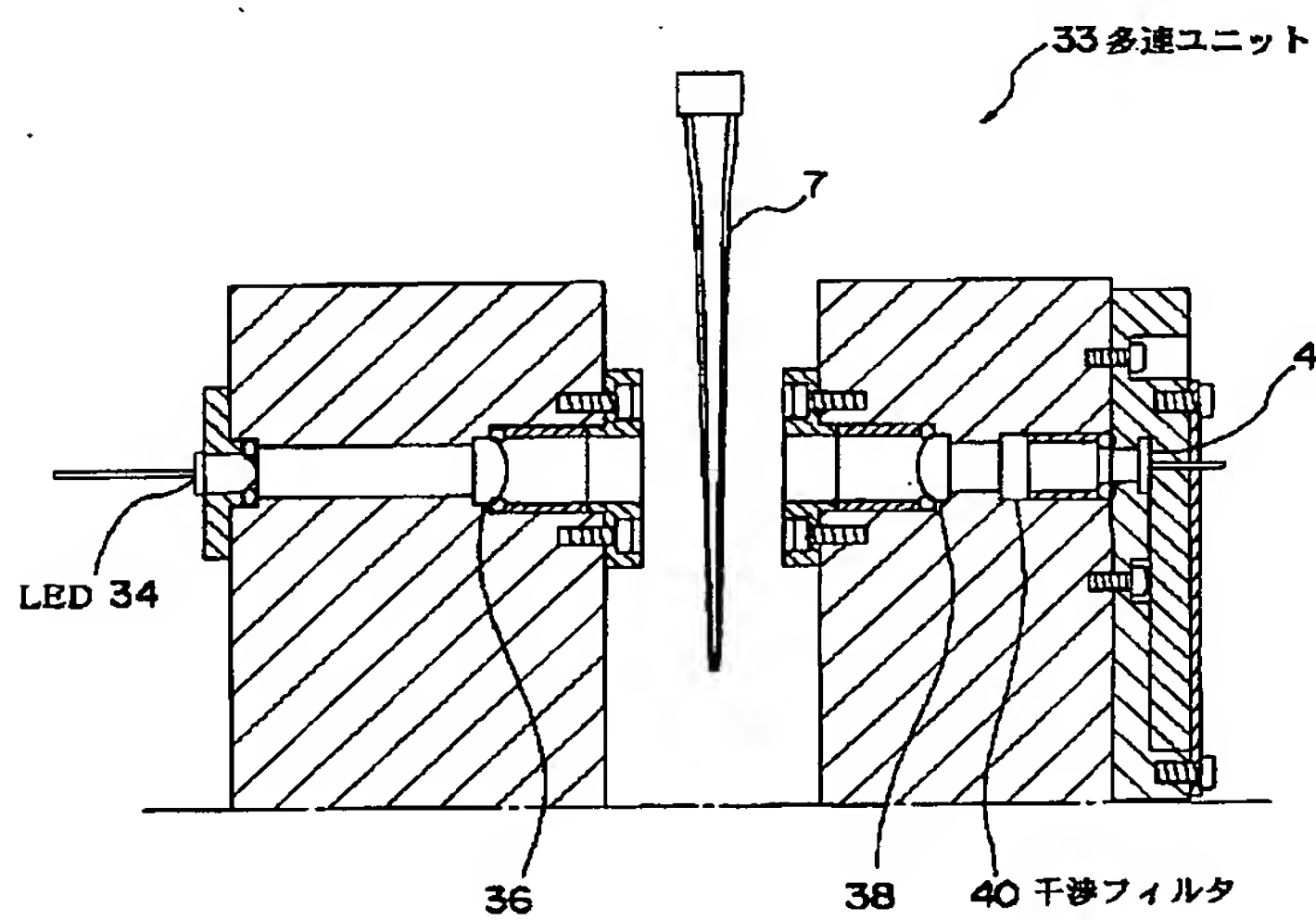
【図2】



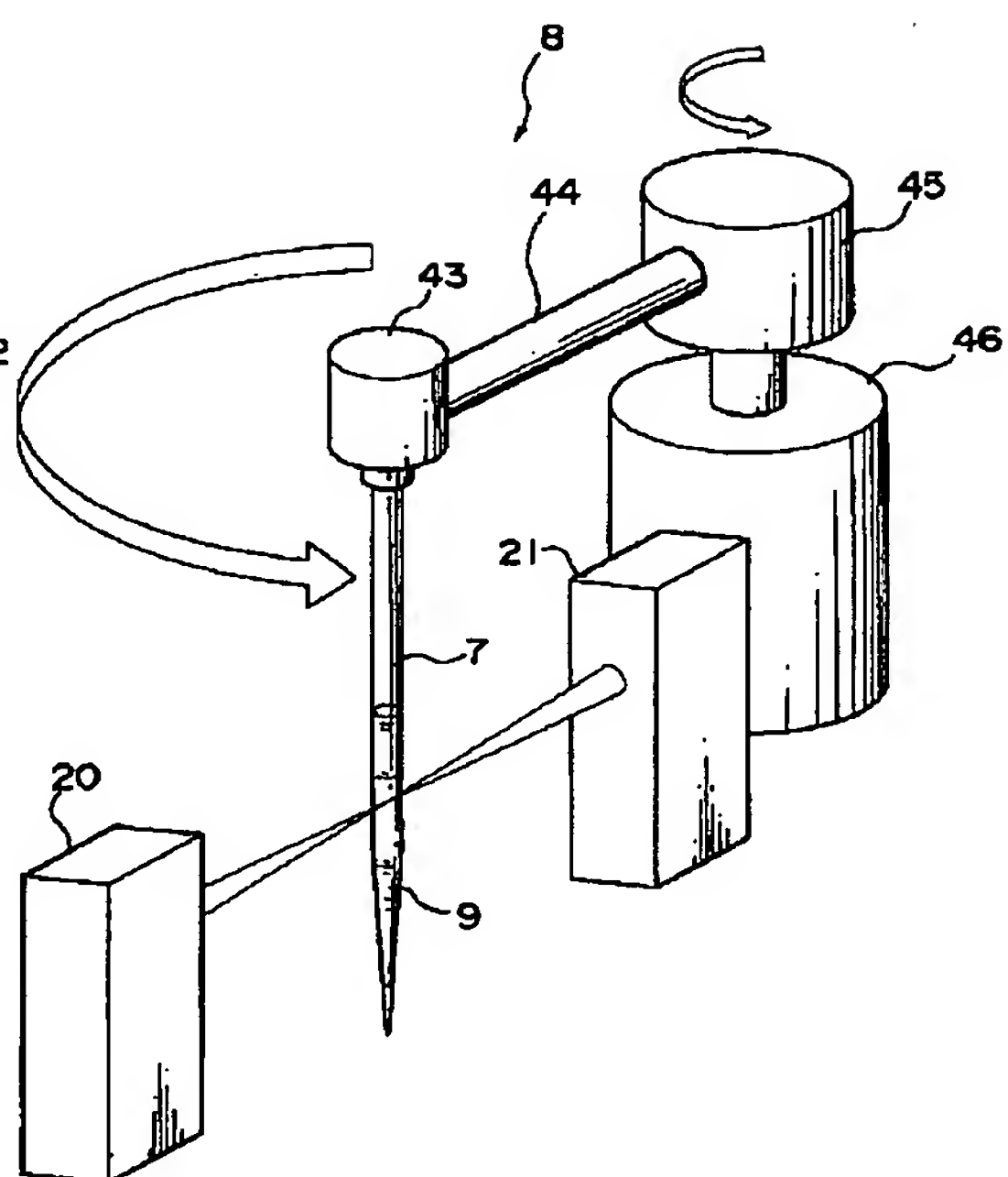
【図3】



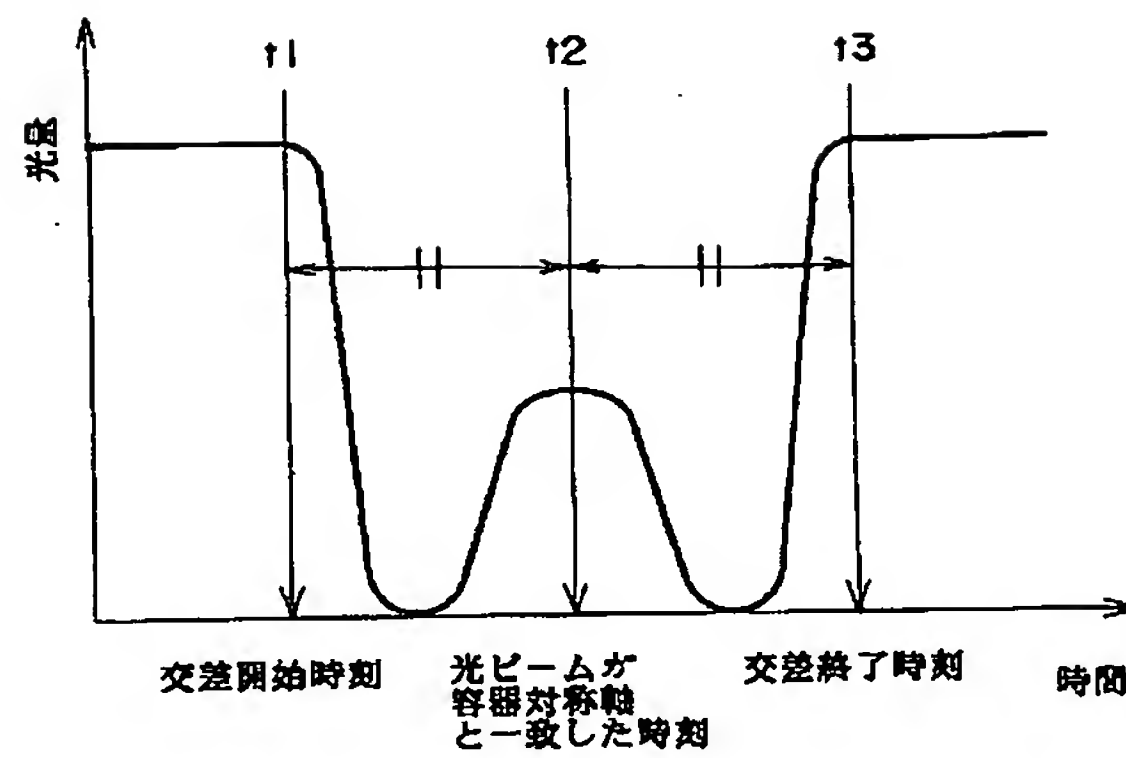
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターム(参考)

// G O 1 N 33/49

G O 1 N 35/06

A

F ターム(参考) 2G045 AA07 AA40 CA30 FA13 FA17  
 GC10 HA06 JA01 JA08  
 2G057 AA01 AB06 AC01 BA05 BC07  
 CA01 DB01 DB07 DC01 HA03  
 HB01  
 2G058 CB03 CC11 CF02 EA07 EB01  
 ED04 GA03 GA06  
 2G059 AA01 BB13 DD12 DD13 EE01  
 EE12 FF01 GG02 GG10 JJ05  
 JJ11 JJ30 KK04 MM01 PP01